

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292758** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2023.01.13

(51) Int. Cl. *C07D 333/48* (2006.01)  
*C07C 403/08* (2006.01)  
*C07C 403/14* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.03.22

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВИТАМИНА А**

---

(31) 20167019.7

(32) 2020.03.31

(33) EP

(86) PCT/EP2021/057243

(87) WO 2021/197890 2021.10.07

(71) Заявитель:  
ДСМ АйПи АССЕТС Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

Бонрат Вернер, Мюллер Марк-Андре,  
Вюстенберг Беттина, Циммерманн  
Виктор (CH)

(74) Представитель:  
Фелицына С.Б. (RU)

---

(57) Изобретение касается нового способа получения витамина А и/или его производных.

**A1**

**202292758**

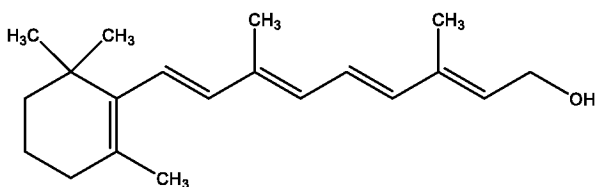
**202292758**

**A1**

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВИТАМИНА А

Настоящее изобретение касается нового способа получения витамина А и/или его производных.

Витамин А или его производные, такие как ацетат витамина А



(все-Е)-ретинол (витамин А)

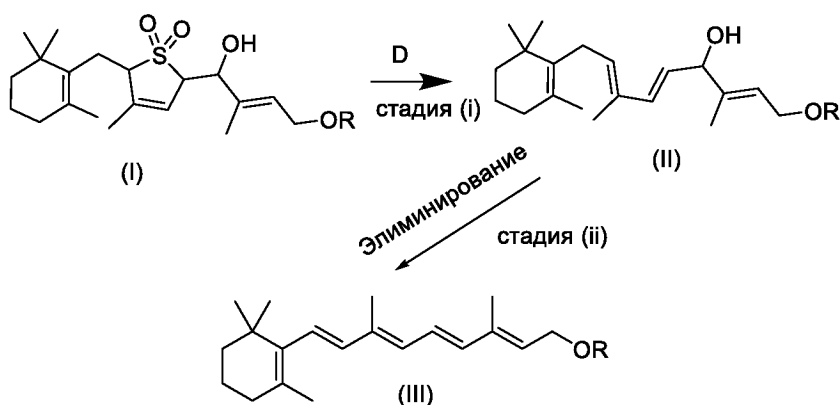
являются важными ингредиентами для многих областей применения. Витамин А участвует в различных функциях организма, таких как, например, зрение, транскрипция генов, работа иммунной системы, метаболизм костей, гемопоэз, поддержание здоровья кожи и клеток, антиоксидантная функция.

Вследствие важности витамина А (и его производных) и сложности его синтеза, имеется постоянная потребность в улучшенных способах его получения.

Целью настоящего изобретения является нахождение нового интересного синтеза витамина А или его производных. Поставленная цель была достигнута благодаря синтезу, раскрытому и описанному ниже.

Новый синтез с получением витамина А и/или его производных можно увидеть на изображенной схеме.

На приведенной ниже схеме показано как получить витамин А (или его производные).



где

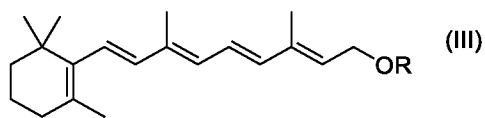
R представляет собой H или  $-(\text{CO})-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ , где n представляет собой число от 0 до 14, предпочтительно от 0 до 10, более предпочтительно 0 или 1, наиболее предпочтительно 1, или

R представляет собой  $-\text{X}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-\text{X}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ , где X представляет собой Si

или Ge,

или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметиловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P) получения соединения формулы (III)



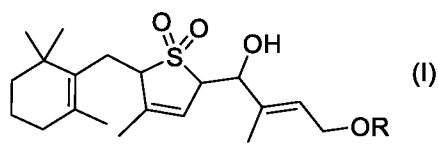
R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n представляет собой число от 0 до 14, или

R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

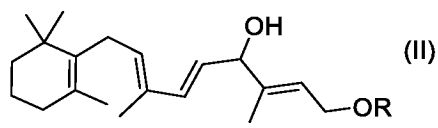
или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметиловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир, отличающегося тем, что

на первой стадии (стадия (i))

соединение формулы (I)



где R имеет те же значения, которые указаны для соединения формулы (III), подвергают нагреванию с образованием соединения формулы (II)



где R имеет те же значения, которые указаны для соединения формулы (III), которое затем превращают в соединение формулы (III) реакцией элиминирования (стадия (ii)).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P'), который представляет собой способ (P), где R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n представляет собой число от 0 до 10.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P''), который представляет собой способ (P), где R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n равен 0 или 1.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P'''), который представляет собой способ (P), где R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)CH_3$ .

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P'''), который

представляет собой способ (P), где R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P'''''), который представляет собой способ (P), где R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметиловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир.

Соединения формулы (I), (II) и (III) имеют несколько диастереомерных форм. Даже когда это не выражено в явном виде, все эти формы заявлены и раскрыты формулами Маркуша соединений по настоящему изобретению.

Новый синтез включает две стадии (стадия (i) и стадия (ii)).

Далее обе эти стадии описаны более подробно.

Стадия (i)

Первая стадия представляет собой реакцию раскрытия цикла в соединении формулы (I), которую проводят путем нагревания.

Температура реакции, применяющаяся на стадии (i), обычно составляет до 200°C. Обычно и предпочтительно диапазон температуры реакции на стадии (i) составляет от 50°C до 200°C, предпочтительно от 60°C до 150°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''') или (P'''''), где температура реакции на стадии (i) составляет до 200°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1'), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''') или (P'''''), где диапазон температуры реакции на стадии (i) составляет от 50°C до 200°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P1''), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''') или (P'''''), где диапазон температуры реакции на стадии (i) составляет от 60°C до 150°C.

Можно опционально добавлять азотсодержащее основание, такое как DABCO, пиридин, пиколин, третичные аминовые основания, такие как Et<sub>3</sub>N, (бутил)<sub>3</sub>N и диметиламинопиридин.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P'''''), (P'''''), (P1') или (P1''), где процесс по настоящему изобретению проводят в присутствии азотсодержащего основания.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2'), который представляет собой способ (P2), где азотсодержащее основание выбрано из группы, состоящей из DABCO, пиридина, пиколина, третичных аминовых оснований.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P2''), который представляет собой способ (P2), где азотсодержащее основание выбрано из группы, состоящей из DABCO, пиридина, пиколина, Et<sub>3</sub>N, (бутил)<sub>3</sub>N и диметиламинопиридина.

Реакцию на стадии (i) обычно проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе. Обычно применяют по меньшей мере один полярный апротонный растворитель, такой как пиридин, толуол, ксилол, ТГФ, метил ТГФ или простые эфиры (такие как диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и краун-эфиры).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''), (P'''''), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2') или (P2''), где реакцию на стадии (i) проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3'), который представляет собой способ (P3), где реакцию на стадии (i) проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе, выбранном из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ или простых эфиров.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P3''), который представляет собой способ (P3), где реакцию на стадии (i) проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе, выбранном из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ, диэтилового эфира, 1,4-диоксана, 1,2-диметоксиэтана и краун-эфиров.

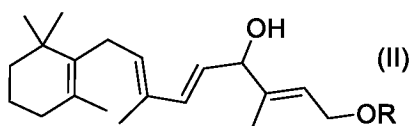
Процесс на стадии (i) можно проводить при атмосферном давлении, а также при повышенном давлении или при пониженном давлении.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''), (P'''''), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P2''), (P3), (P3') или (P3''), где реакцию на стадии (i) проводят при атмосферном давлении.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4'), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''), (P'''''), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P3), (P3') или (P3''), где реакцию на стадии (i) проводят при повышенном давлении.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P4''), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''), (P'''''), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P3) или (P3'), где реакцию на стадии (i) проводят при пониженном давлении.

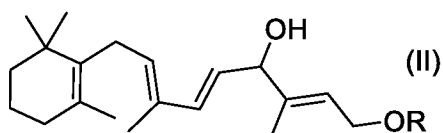
Продукт реакции, полученный на стадии (i) (соединение формулы (II))



где R имеет те же значения, которые указаны выше для соединения формулы (III), можно выделить.

Соединения формулы (II) являются новыми.

Таким образом, настоящее изобретение касается соединений формулы (II)



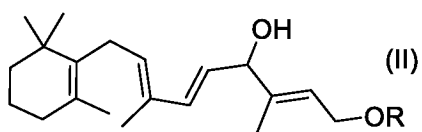
где

R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n представляет собой число от 0 до 14, или

R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметилловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир.

Таким образом, настоящее изобретение касается соединений формулы (II)



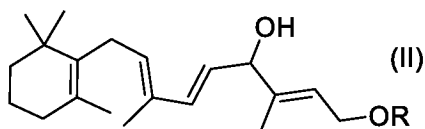
где

R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n представляет собой число от 0 до 10, или

R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметилловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир.

Таким образом, настоящее изобретение касается соединений формулы (II)



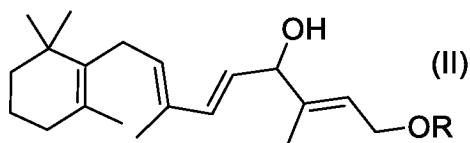
где

R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n равен 0 или 1, или

R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметилвый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир.

Таким образом, настоящее изобретение касается соединений формулы (II)



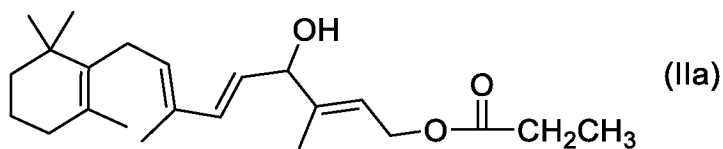
где

R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2) CH_3$ , или

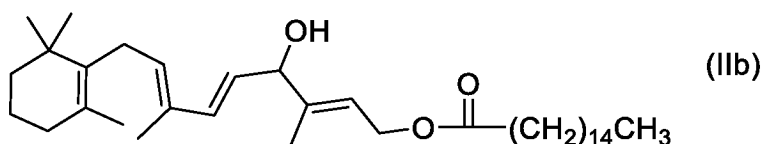
R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметилвый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир.

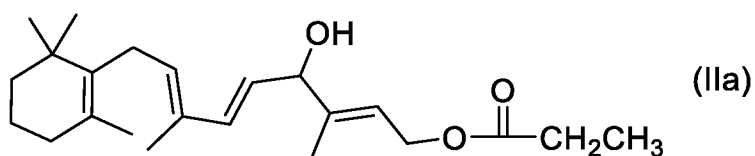
Предпочтительными соединениями являются соединения формулы (IIa) и (IIb)



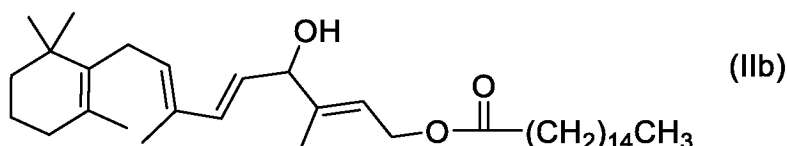
и



Таким образом, настоящее изобретение касается также соединения формулы (IIa) и соединения формулы (IIb)



и



Стадия (ii)

Вторая стадия представляет собой реакцию элиминирования, которая дает соединение формулы (III).

Стадия (ii) обычно проводят при повышенных температурах.

Температура реакции, применяющаяся на стадии (ii), обычно составляет до 200°C. Обычно и предпочтительно, диапазон температуры реакции на стадии (ii) составляет от 50°C до 200°C, предпочтительно от 60°C до 150°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P5), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''), (P'''''), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P3), (P3'), (P4), (P4') или (P4''), где температура реакции на стадии (ii) составляет до 200°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P5'), который представляет собой способ (P5), где диапазон температуры реакции на стадии (ii) составляет от 50°C до 200°C.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P5''), который представляет собой способ (P5), где диапазон температуры реакции на стадии (ii) составляет от 60°C до 150°C.

Реакцию на стадии (ii) обычно проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе. Обычно применяют по меньшей мере один полярный апротонный растворитель, такой как пиридин, толуол, ксилол, ТГФ, метил ТГФ или простые эфиры (такие как диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и краун-эфиры).

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P6), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''), (P'''''), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P3), (P3'), (P4), (P4'), (P4''), (P5), (P5') или (P5''), где реакцию на стадии (ii) проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P6'), который представляет собой способ (P6), где реакцию на стадии (ii) проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе, выбранном из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ или простых эфиров.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P6''), который представляет собой способ (P6), где реакцию на стадии (ii) проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе, выбранном из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ, диэтилового эфира, 1,4-диоксана, 1,2-диметоксиэтана и краун-эфиров.

Процесс на стадии (ii) можно проводить при атмосферном давлении, или при повышенном давлении или при пониженном давлении.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P7), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''), (P'''''), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P3), (P3'), (P4), (P4'), (P4''), (P5), (P5'), (P6), (P6') или (P6''), где реакцию на стадии (i) проводят при атмосферном давлении.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P7'), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''), (P'''''), (P1), (P1'), (P1''), (P2),



(P2'), (P3), (P3'), (P4), (P4'), (P4''), (P5), (P5'), (P6), (P6') или (P6''), где реакцию на стадии (i) проводят при повышенном давлении.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа (P7''), который представляет собой способ (P), (P'), (P''), (P'''), (P''''), (P'''''), (P1), (P1'), (P1''), (P2), (P2'), (P3), (P3'), (P4), (P4'), (P4''), (P5), (P5'), (P6), (P6') или (P6''), где реакцию на стадии (i) проводят при пониженном давлении.

В предпочтительном варианте осуществления, стадию (i) и стадию (ii) проводят в формате одnoreакторной реакции с применением одинаковых условий реакции, без выделения продукта реакции стадии (i).

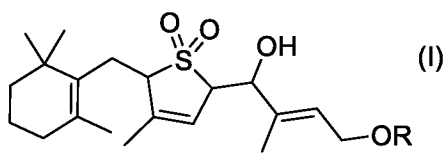
Обе стадии можно проводить непрерывным или периодическим способом.

Таким образом, настоящее изобретение касается способа получения соединения формулы (III), где для стадии (i) и для стадии (ii) применяют одинаковый растворитель, одинаковую температуру и одинаковое давление.

Это можно рассматривать как одностадийную реакцию.

Исходное вещество (соединение формулы (I)) можно получить описанным ниже способом:

соединение формулы (I)



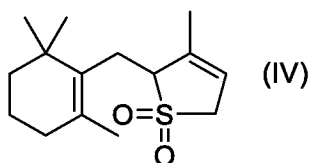
где

R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n представляет собой число от 0 до 14, предпочтительно 0 – 10, более предпочтительно 0 или 1, наиболее предпочтительно 1, или

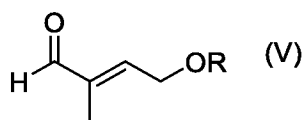
R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметилэфир или 2-метокси-бутиловый эфир,

получают, используя соединение формулы (IV)



в качестве исходного вещества, которое реагирует с соединением формулы (V)



где R имеет такие же значения, которые указаны выше для соединения формулы (I).

В предшествующем уровне техники описано как получить соединения формулы (IV) (например, в работе Desai et al. *Tetrahedron*, 1992, 48, 481 – 490 или Kienzle et al. *Helvetica Chimica Acta*, 1975, 58, 27 – 40).

Способ получения соединения формулы (I) обычно проводят в присутствии сильного основания, такого как основание Шлезингера, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин, диизопропиламид лития, н-бутиллитий, гексиллитий, трет-бутиллитий, втор-бутиллитий, амид металла (таких металлов как Na, K и Cs), гексаметилдисилазан лития, гидрид металла (таких металлов как Na, Mg, K и Cs), гидроксид металла (таких металлов как Na, K и Cs), алкоксид металла (таких металлов как Na, K и Cs) или гексаметилдисилазан натрия.

Способ получения соединения формулы (I) обычно проводят в инертном растворителе. Предпочтительно, растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. Более предпочтительно, растворитель выбран из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ или простых эфиров (таких как диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и краун-эфиры).

Можно также применять смесь растворителей, где один растворитель также может представлять собой неполярный растворитель (такой как гептан, н-пентан и другие углеводороды).

Способ получения соединения формулы (I) обычно проводят при низкой температуре. Обычно используют диапазон температуры от -100°C до 25°C, предпочтительно диапазон температуры от -95°C до 5°C.

Исходные вещества для получения соединения формулы (I), которые представляют собой соединения формулы (IV) и формулы (V), можно использовать в эквимольных количествах. Но можно также применять избыток одного из исходных веществ. Обычно мольное соотношение соединения формулы (IV) и соединения формулы (V) составляет от 1:2 до 2:1.

Приведенные ниже примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения. Температура дана в °C, а все проценты приведены по весу.

## Примеры

Пример 1: Получение (2E,5E,7E)-4-гидрокси-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,5,7-триен-1-ил ацетата (соединение формулы (II))

(E)-4-Гидрокси-3-метил-4-(4-метил-1,1-диоксидо-5-((2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2,5-дигидротиофен-2-ил)бут-2-ен-1-ил ацетат [I] (55 мг, 0.13 ммоль; 1.0 экв.) и пиридин (3.0 мл) помещали в сухую круглодонную двугорлую колбу, оснащенную магнитной мешалкой и обратным холодильником, в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 часов. Все летучие компоненты упаривали при пониженном давлении (50°C, 5 мбар), получая целевой продукт (43 мг), выход = 82%.

Пример 2: Синтез производного витамина А – ретинил ацетата

(E)-4-Гидрокси-3-метил-4-(4-метил-1,1-диоксидо-5-((2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2,5-дигидротиофен-2-ил)бут-2-ен-1-ил ацетат (продукт, полученный в Примере 1) (263 мг, 0.6 ммоль; 1.0 экв.) и сухой толуол (5.0 мл) помещали в сухую круглодонную двугорлую колбу, оснащенную магнитной мешалкой и обратным холодильником, в атмосфере аргона. Реакционную смесь кипятили 2 часа. Все летучие компоненты упаривали при пониженном давлении (40°C, 5 мбар), получая целевой продукт с выходом 71%.

Пример 3: Получение ретинил пропионата

3-Метил-2-((2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2,5-дигидротиофен 1,1-диоксид (310 мг, 1.1 ммоль; 1.0 экв.), (E)-3-метил-4-оксобут-2-ен-1-ил пропионат (190 мг, 1.2 ммоль; 1.1 экв.) и сухой толуол (2.0 мл) помещали в сухую круглодонную двугорлую колбу в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до -76°C. Диизопропиламид лития (1.2 мл, 1.2 ммоль, 1.1 экв, 1M раствор в смеси тетрагидрофуран/гексан, d = 0.719 г/мл) добавляли в течение 7 минут. Реакционную смесь перемешивали при -76°C в течение 7 минут. Затем охлаждающую баню убирали и добавляли полунасыщенный раствор хлорида аммония (5 мл). Реакционную смесь разбавляли и экстрагировали толуолом (10 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали толуолом (10 мл). Органические слои промывали водой (2 × 10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (1 × 10 мл). Объединенные органические слои фильтровали через слой хлопковой ваты. Все летучие компоненты упаривали при 40°C (5 мбар).

Остаток от упаривания помещали в сухую круглодонную двугорлую колбу, оснащенную магнитной мешалкой и обратным холодильником, и растворяли в толуоле (5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь кипятили 2 часа. Все летучие компоненты упаривали при пониженном давлении (50°C, 5 мбар), получая целевой продукт (399 мг), выход = 52%.

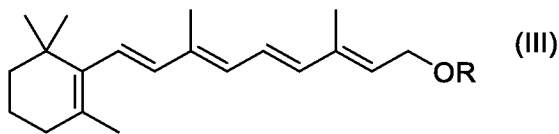
Пример 4:

3-Метил-2-((2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)-2,5-дигидротиофен 1,1-диоксид (308 мг, 1.1 ммоль; 1.0 экв.), (E)-3-метил-4-оксобут-2-ен-1-ил ацетат (161 мг, 1.1 ммоль; 1.0 экв.) и сухой толуол (2.0 мл) помещали в сухую круглодонную двугорлую колбу, оснащенную магнитной мешалкой, в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до  $-76^{\circ}\text{C}$ . Диизопропиламид лития (1.2 мл, 1.2 ммоль, 1.1 экв, 1M раствор в смеси тетрагидрофуран/гексан,  $d = 0.719$  г/мл) добавляли по каплям в течение 8 минут. Реакционную смесь перемешивали при  $-76^{\circ}\text{C}$  в течение 7 минут. Затем удаляли охлаждающую баню и добавляли полунасыщенный раствор хлорида аммония (5 мл). Реакционную смесь разбавляли толуолом (10 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали толуолом (10 мл). Органические слои промывали водой ( $2 \times 10$  мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Объединенные органические слои фильтровали через слой хлопковой ваты. Все летучие компоненты упаривали при  $40^{\circ}\text{C}$  (5 мбар).

Остаток от упаривания помещали в сухую круглодонную двугорлую колбу, оснащенную магнитной мешалкой, в атмосфере аргона. Реакционную смесь кипятили 1 час. Все летучие компоненты упаривали при пониженном давлении ( $40^{\circ}\text{C}$ , 5 мбар), после очистки получали целевой продукт с выходом 34%.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (III)



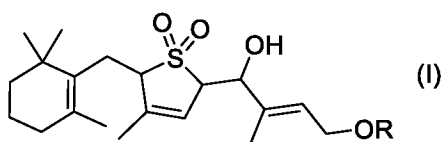
R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n представляет собой число от 0 до 14, или

R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

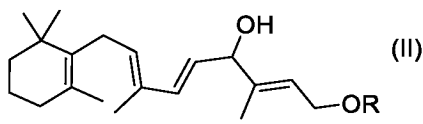
или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметилвый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир, отличающийся тем, что

на первой стадии (стадия (i))

соединение формулы (I)



где R имеет те же значения, которые указаны для соединения формулы (III), подвергают нагреванию с образованием соединения формулы (II)



где R имеет те же значения, которые указаны для соединения формулы (III), которое затем превращают в соединение формулы (III) реакцией элиминирования (стадия (ii)).

2. Способ по п. 1, где температура реакции на стадии (i) составляет до 200°C.

3. Способ по п. 1, где диапазон температуры реакции на стадии (i) составляет от 50°C до 200°C.

4. Способ по п. 1, где диапазон температуры реакции на стадии (i) составляет от 60°C до 150°C.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где реакцию на стадии (i) проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе.

6. Способ по п. 5, где растворитель выбран из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ и простых эфиров.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способ на стадии (i) можно

проводить при атмосферном давлении.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где температура реакции на стадии (ii) составляет до 200°C.

9. Способ по любому из пп. 1 – 7, где диапазон температуры реакции на стадии (ii) составляет от 50°C до 200°C.

10. Способ по любому из пп. 1 – 7, где диапазон температуры реакции на стадии (ii) составляет от 60°C до 150°C.

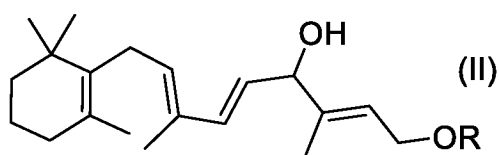
11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где реакцию на стадии (ii) проводят в по меньшей мере одном инертном растворителе.

12. Способ по п. 11, где растворитель выбран из группы, состоящей из пиридина, толуола, ксилола, ТГФ, метил ТГФ и простого эфира.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, где реакцию на стадии (i) проводят при атмосферном давлении.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, где стадию (i) и стадию (ii) проводят в формате одnoreакторной реакции с применением одинаковых условий реакции, без выделения продукта реакции со стадии (i).

15. Соединение формулы (II)



где

R представляет собой H или  $-(CO)-(CH_2)_nCH_3$ , где n представляет собой число от 0 до 14, или

R представляет собой  $-X(C_{1-4}\text{алкил})_3$  или  $-X(C_6H_5)_3$ , где X представляет собой Si или Ge,

или R представляет собой тетрагидропиран, изопропилметилловый эфир или 2-метокси-бутиловый эфир.